

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

16 décembre 2014

CONCLUSIONS**XIENCE PRIME**, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'everolimus (produit actif pharmacologiquement)

Demandeur : ABBOTT (France)

Fabricant : ABBOTT VASCULAR (Etats-Unis)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (page 4)

**Indications
retenues :**

-Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

-Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- Traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)
- Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale.
- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère)
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère)

-Sont exclus les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

-Sont également exclues les lésions avec des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

-En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.

Service Rendu (SR) :

Suffisant en raison de :

- l'intérêt thérapeutique du stent enrobé d'everolimus XIENCE PRIME dans les indications retenues.
- l'intérêt pour la santé publique du stent enrobé d'everolimus XIENCE PRIME compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie.

Comparateur(s) retenu(s)

Dans les lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose : stents de la gamme TAXUS (stents avec polymère non érodable à élution de paclitaxel).

Dans le cas particulier de certaines lésions *de novo* pluritronculaires des artères coronaires natives à haut risque de resténose ou dans le cas de la sténose du tronc commun gauche non protégé : pontage aorto-coronaire à risque chirurgical élevé (en cas de contre-indication au pontage, le comparateur est l'absence d'alternatives).

Dans l'occlusion chronique coronaire totale et dans la resténose intrastent de stent nu : autres stents actifs déjà pris en charge.

Dans la resténose intrastent de stent actif : angioplastie par ballon seul.

Amélioration du SR :

Traitement des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) :

ASR de niveau IV par rapport aux stents de la gamme TAXUS.

Traitement de certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- *Lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX) :*

ASR de niveau IV par rapport au pontage aorto-coronaire chez les patients à risque chirurgical élevé

ASR de niveau III par rapport à l'absence d'alternative chez les patients contre-indiqués au pontage aorto-coronaire,

- *Sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions) :*

ASR de niveau IV par rapport au pontage aorto-coronaire chez les patients à risque chirurgical élevé ;

ASR de niveau II par rapport à l'absence d'alternatives chez les patients contre-indiqués au pontage aorto-coronaire.

- *Occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve préalable de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable :*

ASR de niveau V par rapport aux stents actifs déjà pris en charge.

	<ul style="list-style-type: none"> - Première resténose intra-stent clinique de stent nu : ASR de niveau V par rapport aux stents actifs déjà pris en charge. - Première resténose intra-stent clinique de stent actif (longueur > 10 mm) : ASR de niveau V par rapport à l'angioplastie par ballon seul.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Données analysées :	<p>Les données fournies sont spécifiques aux stents XIENCE PRIME et XIENCE V (version antérieure à XIENCE PRIME dans la gamme). Elles regroupent 1 méta-analyse de comparaison indirecte ainsi que l'étude demandée par la Commission pour le renouvellement d'inscription. La méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité relative des stents actifs notamment les stents XIENCE comparé aux stents nus et aux autres stents actifs. Au total, 126 essais ont été inclus avec un suivi moyen de 2,3 ans. L'étude fournie pour le renouvellement est une étude de cohorte en pratique clinique menée en 2008 dans 60 centres français avec 1 151 patients ayant reçu XIENCE V et suivis sur 2 ans.</p>
---------------------	--

Eléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois.</p> <p>En raison de la nécessité de la bithérapie antiplaquettaire, l'intérêt thérapeutique des stents actifs est reconnu sous réserve que les conditions suivantes soient respectées :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ; -Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ; -Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données cliniques disponibles
Population cible :	De l'ordre de 75 000 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale.

01.1 MODELES ET REFERENCES

Le stent XIENCE PRIME existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

		Longueur nominale							
		8 mm	12 mm	15 mm	18 mm	23 mm	28 mm	33 mm	38 mm
Diamètre	2,25 mm	1011706-08	1011706-12	1011706- 15	1011706-18	1011706-23	1011706-28	-	-
	2,5 mm	1011707-08	1011707-12	1011707- 15	1011707-18	1011707-23	1011707-28	1011707-33	1011707-38
	2,75 mm	1011708-08	1011708-12	1011708- 15	1011708-18	1011708-23	1011708-28	1011708-33	1011708-38
	3,0 mm	1011709-08	1011709-12	1011709- 15	1011709-18	1011709-23	1011709-28	1011709-33	1011709-38
	3,5 mm	1011710-08	1011710-12	1011710- 15	1011710-18	1011710-23	1011710-28	1011710-33	1011710-38
	4,0 mm	1011711-08	1011711-12	1011711- 15	1011711-18	1011711-23	1011711-28	1011711-33	1011711-38

01.2 CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

Le dispositif est composé de :

- un système d'endoprothèse XIENCE PRIME et son système de pose,
- un dispositif de purge.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées pour le renouvellement sont identiques à celles actuellement prises en charge.

Pour rappel, il s'agit du traitement de:

-L'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

-Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

- Traitement de certaines lésions pluritrunculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médicochirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)
- Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale
- Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable

- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère)
- Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

01.4 COMPARATEURS REVENDIQUÉS

Dans les lésions *de novo* à haut risque de resténose, les comparateurs revendiqués sont les stents TAXUS (avec polymère non érodable à élution de paclitaxel) ainsi que les stents nus.

En cas de lésions pluritronculaires et de sténose du tronc commun gauche non protégé, le comparateur revendiqué est le pontage à haut risque chirurgical (ou l'absence d'alternatives en cas de contre-indication au pontage).

Dans les situations d'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures) et de resténose intrastent de stent nu, le comparateur revendiqué est les autres stents actifs déjà pris en charge.

En cas de resténose intrastent de stent actif (>10 mm de longueur), le comparateur revendiqué est l'angioplastie par ballon seul.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Depuis l'évaluation de l'ensemble de la gamme des stents actifs de 2009¹, la Commission a émis un avis favorable des stents XIENCE PRIME :

- dans le « Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésion > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) » en septembre 2009. La prise en charge sous nom de marque des endoprothèses XIENCE PRIME fait suite à l'arrêté² du 14-04-10 (Journal Officiel du 20-04-10);
- pour l'extension des indications des stents XIENCE V aux patients ayant des lésions pluritronculaires en juin 2010. La modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 21-02-11 (Journal Officiel du 24-02-11) ;
- pour l'extension des indications des stents XIENCE V aux patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures (correspondant au syndrome coronaire avec sus-décalage du segment ST SCA ST+) en mars 2011. La modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté du 06-09-11 (Journal Officiel du 09-09-11) ;
- pour le maintien du comparateur et du niveau d'ASR dans les lésions à haut risque de resténose en renouvelant un ASR IV vs TAXUS en décembre 2012 ;
- pour l'extension des indications des stents XIENCE V aux cas particuliers de sténose du tronc commun gauche non protégé, d'occlusion coronaire totale de plus de 72h, de premières resténoses de stent (nu ou actif) en décembre 2013. La prise en charge sous nom de marque des endoprothèses XIENCE V fait suite à l'arrêté³ du 28-07-14 (Journal Officiel du 19-08-14).

¹ HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009.

² Arrêté du 14-04-2010 relatif à l'endoprothèse coronaire XIENCE PRIME de la société ABBOTT France SA au chapitre Ier du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 20-04-2010. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 02-10-2012]

³ Arrêté du 28-07-2014 relatif à l'extension d'indications des endoprothèses coronaires XIENCE V de la société ABBOTT France SA inscrites au chapitre Ier du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 08-05-2013. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 27-10-2014]

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

Classe III, notification par Medcert (n°0482), Allemagne.

03.2 DESCRIPTION

Les stents de la gamme XIENCE comprennent trois éléments :

- La plate-forme, ou stent nu métallique constituée d'un alliage cobalt-chrome,
- L'enrobage polymérique non érodable recouvrant la plate-forme associé à l'everolimus,
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

La plate-forme utilisée pour XIENCE PRIME est le stent MULTI-LINK 8 (Laboratoires Abbott Advanced Cardiovascular Systems). L'everolimus est libéré progressivement (80 % sur 60 jours) dans le vaisseau où il est implanté (concentration de 100 µg/cm²).

XIENCE PRIME diffère de XIENCE V (produit de génération antérieure dans la gamme) par les éléments suivants :

- le design de la maille de la plate-forme métallique ;
- le système de pose qui a une pression de rupture du ballon plus élevée ;
- le corps du cathéter avec des épaulements plus courts, un hypotube plus large et une jonction de l'hypotube en acier inoxydable ;
- une gamme de taille plus importante (avec des longueurs de 33 et 38 mm).

03.4 FONCTIONS ASSUREES

Initialement, l'angioplastie coronaire reposait uniquement sur l'utilisation d'un ballon qui était positionné sous fluoroscopie sur le site de la sténose coronaire. Le ballon était ensuite gonflé puis retiré. Une des limites de l'angioplastie par ballon simple est l'apparition d'une nouvelle sténose (resténose) au site de l'angioplastie dans les 3 à 6 mois qui suivaient la procédure. Cette resténose est liée d'une part à un phénomène de retour élastique au site de la dilatation et d'autre part, à une prolifération des cellules musculaires lisses au niveau de la paroi artérielle en réponse au barotraumatisme induit par la dilatation. Elle apparaît dans 30 à 40 % des cas et nécessite le plus souvent une nouvelle angioplastie.

L'apparition des endoprothèses coronaires a permis de réduire la fréquence de la resténose de 50%. Les stents sont posés au site de la dilatation après l'inflation au ballon et permettent d'éviter le retour élastique de la paroi. Cependant, malgré la pose de ces stents, une resténose était encore notée chez un nombre important de patients (7 à 20%).

En 2000, les endoprothèses coronaires imprégnées de principe actif sont apparues. Ces stents actifs libèrent localement des substances antiprolifératives et anti-inflammatoires en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses, éliminant ainsi la deuxième composante de la resténose.

Les stents de la gamme XIENCE, qui comportent une substance immunosuppressive et anti-proliférative (l'everolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent.

03.5 ACTE(S)

Depuis avril 2009, un arrêté et un décret⁴ fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant des seuils minimaux d'activité.

⁴Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique et décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie.

L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 2) (version 37 applicable au 29/08/2014).

Tableau 1 – Liste des actes CCAM d'implantation d'un stent coronaire

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nbre 2013	en
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 107	
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 280	
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	30 107	
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12 381	
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	81 170	
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 013	
Total		135 058	

04 SERVICE RENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

04.1.1 ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1 RAPPEL DES DERNIERS AVIS EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis de décembre 2012⁵, la Commission s'était prononcée dans les « lésions *de novo* des artères coronaires natives à haut risque de resténose ». Les données fournies regroupaient 3 méta-analyses (1 de comparaison directe et 2 de comparaisons indirectes) comparant le stent XIENCE V aux stents de 1^{ère} génération (57 138 patients inclus au maximum avec un suivi jusqu'à 2 ans). Dans le cas particulier de certaines lésions pluritronculaires, la Commission s'était prononcée sur la base d'analyses en sous-groupes issues des études randomisées de non-infériorité RESET, EXCELLENT et SORT OUT IV (suivi jusqu'à 1 an chez au total 1 713 patients). Par ailleurs, la Commission avait rappelé les données conditionnant le renouvellement d'inscription des stents de la gamme XIENCE. Il s'agissait de transmettre les données recueillies résultant de la mise en place d'une étude de cohorte incluant un échantillon de patients de centres représentatifs d'angioplastie français.

Dans son avis de décembre 2013⁶, la Commission s'était prononcée dans le traitement de certains cas particuliers d'insuffisance coronaire sur la base des éléments de preuve suivants :

- dans la sténose du tronc commun gauche non protégé : de l'essai randomisé de non-infériorité ISAR LEFT MAIN comparant ENDEAVOR RESOLUTE (stent au zotarolimus) à XIENCE V (suivi jusqu' à 1 an chez 650 patients);

⁵ Avis du 18-12-2012 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant XIENCE PRIME. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/xience_prime_18_decembre_2012_4260_avis.pdf [consulté le 30-10-2014]

⁶ Avis du 17-12-2013 de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Sante relatif concernant XIENCE PRIME. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4521_XIENCE%20PRIME_17_decembre_2013_\(4521\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4521_XIENCE%20PRIME_17_decembre_2013_(4521)_avis.pdf) [consulté le 29-10-2014]

- dans l’occlusion coronaire totale de plus de 72h: des analyses en sous-groupe des essais de non-infériorité CIBELES comparant XIENCE V à CYPHER et RESOLUTE All COMERS comparant ENDEAVOR RESOLUTE à XIENCE V (respectivement suivis à 9 mois chez 207 patients et 24 mois chez 2 292 patients);
- dans la resténose intrastent de stent nu : des analyses en sous-groupe des essais de non-infériorité TWENTE et RESOLUTE All COMERS comparant ENDEAVOR RESOLUTE à XIENCE V (respectivement suivis à 24 mois chez 2 292 patients et 12 mois chez 1 381 patients) ;
- dans la resténose intrastent de stent actif de plus de 10 mm de longueur: de l’essai de supériorité comparant XIENCE V à un stent au sirolimus (suivi à 9 mois chez 66 patients).

Les données cliniques fournies portaient sur XIENCE V et la Commission avait accepté leurs extrapolations au bénéfice de XIENCE PRIME.

04.1.1.2 NOUVELLES DONNEES

Les données disponibles portent sur XIENCE V ou XIENCE PRIME, premières générations dans la gamme.

Analyse des études randomisées

Trois méta-analyses sont disponibles, 1 méta-analyse par comparaison indirecte de Bangalore *et al.*⁷ et 2 méta-analyses de comparaisons directes (Palmerini *et al.*⁸ et Dangas *et al.*⁹). Un essai randomisé PLATINUM¹⁰ qui compare XIENCE V à un autre stent actif PROMUS ELEMENT est également fourni.

Les données retenues par la Commission sont issues de la méta-analyse de Bangalore *et al.* car elles apportent une information exhaustive sur l’ensemble des revendications demandées.

La méta-analyse de Bangalore *et al.* avait pour objectif d’évaluer l’efficacité et la sécurité relative des stents actifs actuellement disponibles (avec et sans polymère biodégradables) *versus* stents nus et entre eux. Cette méta-analyse en réseau de type « mixed treatment comparison » a inclus 126 essais (106 247 patients) avec un suivi moyen de 2,3 ans. Huit stents dont le stent de la gamme XIENCE ont été évalués.

Les résultats statistiquement significatifs de la méta-analyse sont les suivants :

-comparaison aux stents nus (principalement plate-formes de 1^{ière} génération): une réduction significative du risque de nouvelle revascularisation de la lésion cible de l’ordre de 70% ainsi que du risque de survenue d’infarctus du myocarde (IDM) de l’ordre de 40%, de décès toutes causes de l’ordre de 30% et de thromboses certaines ou probables de l’ordre de 50% (tableau 2). Les résultats obtenus sont difficiles à interpréter car la comparaison indirecte est réalisée principalement par rapport à des plates-formes de génération antérieure à celle des stents de la gamme XIENCE. En effet, les 4 essais randomisés de comparaison directe repris dans la méta-analyse et comparant XIENCE V à sa plate-forme nue ne mettent pas en évidence de résultats significatifs en termes de critères de jugement principal jusqu’ à 2 ans de suivi (critères cliniques composites regroupant décès, IDM, nouvelle revascularisation, accidents cérébrovasculaires) (*cf. Annexe pour la description des essais*).

⁷ Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan E *et al.* Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: 3-20.

⁸ Palmerini T, Kirtane AJ, Serruys PW, Smits PC, Kedhi E, Kereiakes D *et al.* Stent thrombosis with everolimus-eluting stents: meta-analysis of comparative randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 357-64.

⁹ Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, Hermiller J, Rizvi A, Newman W *et al.* Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:371-7.

¹⁰ Meredith IT, Teirstein PS, Bouchard A, Carrié D, Möllmann H, Oldroyd KG *et al.* Three-year results comparing platinum-chromium PROMUS element and cobalt-chromium XIENCE V everolimus-eluting stents in de novo coronary artery narrowing (from the PLATINUM Trial). *Am J Cardiol.* 2014;113:1117-23.

-comparaison à TAXUS (stent de 1^{ère} génération avec polymère non érodable à élution de paclitaxel) : une réduction significative du risque de nouvelle revascularisation (du vaisseau ou de la lésion cible) d'environ 40 % ainsi que du risque de survenue d'infarctus du myocarde de l'ordre de 30% et de thromboses certaines et probables de l'ordre de 60% (tableau 2). Cette diminution du risque est plus marquée pour les thromboses de stent certaines de plus de 1 an (RR=0,28 [0,11-0,78]).

-comparaison à CYPHER (stent de 1^{ère} génération avec polymère non érodable à élution de sirolimus) : une réduction significative du risque de survenue d'infarctus du myocarde de l'ordre de 20% et de thromboses certaines ou probables de l'ordre de 50% (tableau 2). Cette diminution du risque est plus marquée pour les thromboses de stent certaines de plus de 1 an (RR=0,15 [0,06-0,49]).

Les résultats non significatifs de la méta-analyse ne permettent pas de conclure sur l'absence de différence entre les traitements comparés en raison du manque de puissance de la méta-analyse (les nombres de sujets inclus dans chaque essai ont été calculés avec comme seul objectif de garantir suffisamment de puissance aux comparaisons initialement planifiées et non celle du réseau de la méta-analyse).

Tableau 2 – Résultats de la méta-analyse de Bangalore et al. en terme de risque relatif

Suivi moyen	Nouvelle revascularisation cible		Infarctus du myocarde	Décès toutes causes	Thromboses stent certaines ou probables
	vaisseau	lésion			
2,3 ans	Vs nus : 0,40 [0,34-0,45]	Vs nus : 0,30 [0,24-0,38]	Vs nus : 0,65 [0,55-0,75]	Vs nus : 0,72 [0,58-0,90]	Vs nus : 0,51 [0,35-0,64]
	Vs T : 0,64 [0,56-0,74]	Vs T : 0,60 [0,49-0,74]	Vs T : 0,67 [0,57-0,77]	Vs T : 0,81 [0,66-1,00]	Vs T : 0,42 0,30-0,55]
	Vs C : 0,89 [0,78-1,01]	Vs C : 0,89 [0,72-1,10]	Vs C : 0,79 [0,68-0,91]	Vs C : 0,84 [0,68-1,02]	Vs C : 0,52 [0,36-0,67]

Vs T : versus TAXUS
Vs C : versus CYPHER

Analyse de l'étude post-inscription

Il s'agit de l'étude *FAR XIENCE*¹¹ ayant inclus des patients de façon prospective sur une période de 6 mois (entre avril et septembre 2008) dans 60 centres en France. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de XIENCE V. Les critères d'inclusion des patients devaient répondre aux indications de prise en charge de XIENCE V au moment de l'étude (en 2008). Le critère de jugement principal était la nouvelle revascularisation de la lésion cible à 1 an. Les critères secondaires regroupaient les décès cardiaques, infarctus du myocarde (IDM), accidents vasculaires cérébraux AVC et thromboses de stent selon la définition standardisée de l'Academic Research Consortium jusqu'à 2 ans de suivi.

Au total, 1 164 patients ont été inclus, il y avait 13 déviations au protocole. Ainsi, sur les 1 151 patients analysés ayant 1 549 lésions, 1 053 (91,5%) patients ont complété le suivi à 2 ans avec 81 perdus de vue (80 patients avec un visite clinique et 973 patients par suivi téléphonique). Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes : homme : 904 (78,5%) ; âge moyen : 63,9±10,7 ans, diabète : 428 (37,2%); Syndrome Coronaire Aigu ≤ 72h : 5 (0,4%).

¹¹Abbott Vascular. Evaluation de l'acte d'angioplastie coronaire avec pose d'une endoprothèse XIENCE V dans le respect des indications LPPR avec des patients suivis pendant 2 ans. Etude FAR XIENCE. Rapport d'étude clinique version 1.0. 12 octobre 2012.

Sur les 1 666 stents posés chez les 1 151 patients de l'étude, 1 563 stents (93,8%) étaient un stent XIENCE V. Ce dernier était utilisé pour traiter une seule lésion chez 926 (80,5%) des patients et plusieurs stents XIENCE V par lésion étaient posés pour 143 (8,2%) lésions (raisons : dissection ou lésion longue). A 2 ans, 698 (65,4%) patients étaient traités par une bithérapie anti-agrégante plaquettaire.

Les résultats concernant la nouvelle revascularisation de la lésion cible montrait un taux pour 100 patients-années de 1,05 [0,58 ; 1,84] à 1 an et de 0,70 [0,42 ; 1,15] à 2 ans. Le taux d'évènements cardiaques majeurs étaient pour 100 patients-années de 2,97 [2,12 ; 4,13] à 1 an et de 2,24 [1,70 ; 2,94] à 2 ans (tableau 3).

Tableau 3 – Résultats de l'étude demandée pour le renouvellement d'inscription FAR XIENCE.

Population totale N=1 151	XIENCE V	
	A 1 an	A 2 ans
Nouvelle revascularisation de la lésion cible	12 (1,1%)	16 (1,5%)
Décès cardiaques	8 (0,7%)	10 (0,9%)
IDM	7 (0,6%)	11 (1%)
AVC	3 (0,3%)	7 (0,6%)
Thromboses de stent certaines, probables ou possibles	3 (0,3%)	3 (0,3%)
Evénements cardiaques majeurs	28 (2,5%)	41 (3,8%)

Malgré la difficulté d'extrapoler les données compte tenu de l'évolution des pratiques et de l'absence de garantie sur l'exhaustivité des patients inclus, les résultats obtenus semblent cohérents avec ceux observés dans la littérature.

04.1.1.3 EVENEMENTS INDESIRABLES

D'après le demandeur, depuis juillet 2009 et jusqu'au 31 mai 2014, le nombre d'unités d'endoprothèses XIENCE PRIME distribuées en Europe est estimé à 887 374 dont 133 828 en France. Sur cette même période, 396 incidents de matériovigilance ont été rapportés pour l'endoprothèse XIENCE PRIME en Europe.

En France, il y a eu 72 signalements de matériovigilance qui ont fait l'objet de déclaration auprès de l'ANSM. Ces signalements étaient principalement liés à une difficulté de retrait, un problème de déflation du ballon du système de pose, une mauvaise utilisation. Les conséquences des signalements les plus fréquents regroupaient traitement médical complémentaire (0.02%), dissection intinale (0.005%), prolongation d'hospitalisation (0.005%).

Au total, les données fournies confirment l'intérêt du stent enrobé d'éverolimus XIENCE PRIME dans le traitement des lésions de novo des artères natives chez certains sous-groupes à haut risque de resténose, dans les traitements de la sténose du tronc commun gauche non protégé, de l'occlusion coronaire totale ainsi que des resténoses intrastent de stents nus et de stents actifs de plus de 10 mm de longueur.

04.1.2 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

- la maladie coronarienne stable (ou angor stable),
- les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST (anciennement angor instable),
- les syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST (ou occlusion coronaire totale), anciennement appelés infarctus du myocarde.

Les thérapeutiques disponibles sont :

– Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic¹². La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 150 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

– Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal¹²

Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale¹²

– Les procédures de revascularisation :

- *La thrombolyse :*

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant un syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST.

- *L'angioplastie coronaire :*

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/re canalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- *Le pontage aorto-coronarien :*

Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

○ **Maladie coronarienne stable (angor stable)**

Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien et d'autre part un traitement médical optimal^{13,14}.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques soit sur une recherche à l'aide de tests ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme. Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée^{13, 14}.

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de co-morbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors

¹² HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne [consulté le 02-10-2012]

¹³ HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_591155/quelle-place-pour-livabradine-procoralan-fiche-bum > [consulté le 02-10-2012]

¹⁴ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381

être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire¹³. L'exception notable à cette règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

○ **Syndromes coronariens aigus**

Les syndromes coronariens aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007¹⁵ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹⁶, 2011¹⁷ et 2012¹⁸.

SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST+ (infarctus du myocarde)

Lors d'un infarctus avec surélévation du segment ST, une stratégie de reperfusion précoce doit être systématiquement envisagée et le plus tôt possible, par thrombolyse (pré-hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure)¹⁵.

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet¹⁵.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹⁵.

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de la douzième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique^{15, 18}.

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique, récurrence ischémique pour les patients qui ne sont pas candidats à l'angioplastie, choc cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire)^{15, 18}.

SCA sans sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST- (angor instable)

Quatre options thérapeutiques sont possibles : les anti-ischémiques (en particulier les bêtabloquants), les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires, la revascularisation myocardique effectuée au terme d'une stratégie invasive (précoce ou conservatrice, c'est-à-dire après stabilisation des symptômes). Elles sont mises en œuvre après une stratification du risque.

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du

¹⁵ HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. <http://superieur.deboeck.com/resource/extra/9782804159870/2.pdf> [consulté le 02-10-2012]

¹⁶ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹⁷ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011 ; 32 : 2999-3054.

¹⁸ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions^{15, 16}.

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou l'état de la dysfonction ventriculaire^{16, 19}.

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation^{15, 17}.

o **Place des stents actifs dans l'insuffisance coronarienne**

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents actifs diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles²⁰.

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Les stents actifs recommandés dans la maladie coronarienne stable et le SCA ST- sont ceux avec polymère non érodable de 1^{ière} génération (gamme ENDEAVOR, gamme TAXUS) et 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, ENDEAVOR RESOLUTE, RESOLUTE INTEGRITY) ; ceux avec polymère biodégradable (gamme BIOMATRIX, NOBORI, ORSIRO et ULTIMASTER) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR, CRE8). Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes gamme PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY, gamme TAXUS et gamme XIENCE.

Dans des situations limitées d'insuffisance coronaire qui relèvent d'une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale²¹, l'angioplastie avec pose de stents actifs peut être envisagée dans :

- certaines lésions pluritronculaires après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte de facteurs de risque évalués. Le pontage reste la référence lorsque la revascularisation complète des territoires ischémiques n'est pas raisonnablement envisageable par angioplastie (score SYNTAX élevé). Lorsque la revascularisation complète par angioplastie est possible, l'angioplastie avec pose de stent peut être préférée en cas de risque chirurgical très élevé (EuroScore élevé). Les stents actifs avec polymère non érodable de 1^{ière} (gamme ENDEAVOR, gamme TAXUS) et 2^{nde} génération (gamme PROMUS, gamme XIENCE, ENDEAVOR RESOLUTE, RESOLUTE INTEGRITY), ceux avec polymère biodégradable (gamme BIOMATRIX, NOBORI) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR) sont alors réservés aux lésions *de novo* des artères coronaires

¹⁹ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533

²⁰ HAS. Bon usage des technologies médicales. Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des « stents actifs ». 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_868700/angioplastie-coronarienne-interet-et-limites-des-stents-actifs [consulté le 06-06-2013]

²¹ L'équipe médico-chirurgicale doit comporter au minimum un cardiologue référent interventionnel ou non, un chirurgien cardiaque, voire dans certains cas un anesthésiste.

natives > 15 mm, de diamètre de vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques.

- la sténose du tronc commun gauche non protégé après discussion médico-chirurgicale. Dans la majorité des cas, le pontage reste la référence. Dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée, les stents avec polymère non érodable des gammes TAXUS, PROMUS et XIENCE sont recommandés.

- l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures). Lorsqu'il y a preuve préalable d'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable, les stents avec polymère non érodable gamme TAXUS, gamme PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY et gamme XIENCE sont recommandés en première intention.

- la resténose intrastent clinique (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère). Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent nu, les stents avec polymère non érodable gamme TAXUS, gamme PROMUS, RESOLUTE INTEGRITY et gamme XIENCE sont recommandés en première intention. Lorsqu'il s'agit d'une première resténose de stent actifs pour des lésions de longueur de plus de 10 mm, les stents des gammes PROMUS et XIENCE sont recommandés en première intention. En dehors de ces situations, toutes les options thérapeutiques doivent être considérées ; en particulier le pontage doit être privilégié lors d'une seconde resténose avec une ischémie myocardique étendue ou si la lésion apparaît peu accessible.

Dans les autres situations, les stents métalliques nus non résorbables et les stents enrobés de produit sans action pharmacologique seront utilisés sans distinction de niveau dans la stratégie thérapeutique.

La Commission estime que les stents de la gamme XIENCE ont un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement des lésions de novo à haut risque de resténose des artères coronaires natives et dans certains cas d'insuffisance coronaire après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation (la sténose du tronc commun gauche non protégé, l'occlusion coronaire totale de plus de 72h, la première resténose intrastent de stent nu et de stent actif de plus de 10 mm).

04.1.3 CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent enrobé d'éverolimus XIENCE PRIME dans les indications suivantes :

-Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

Après concertation pluridisciplinaire des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX),

- Traitement de certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est très élevé.**
- Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions).**

- **Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 heures) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.**
- **Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).**
- **Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).**

04.2 INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1 GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions *de novo* ou au phénomène de resténose) est une maladie grave car elle engage le pronostic vital. Elle est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français²² menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.

- le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans²³. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

04.2.3 IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études¹ disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la maladie coronaire, le stent enrobé d'everolimus XIENCE PRIME présente un intérêt de santé publique.

²² Ducimetière P. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

²³ Lecarpentier Y. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu de XIENCE PRIME est suffisant pour le renouvellement d'inscription dans les indications suivantes sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes:

-Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

-Certains cas d'insuffisance coronaire nécessitant une concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

□ Traitement de certaines lésions pluritronculaires *de novo* des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) accessibles à l'angioplastie et lorsque le risque chirurgical est élevé après discussion médico-chirurgicale des alternatives de revascularisation en tenant compte des facteurs de risque évalués (Euroscore et score SYNTAX)

□ Traitement de la sténose du tronc commun gauche non protégé dans certains cas où l'angioplastie pourra être envisagée après discussion médico-chirurgicale (en fonction notamment du risque chirurgical et de la facilité d'accès des lésions).

□ Traitement de l'occlusion coronaire totale (au-delà de 72 h) dans la situation où il y a preuve de l'ischémie et lorsque la lésion apparaît franchissable avec un taux de succès raisonnable.

□ Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent nu (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

□ Traitement de la première resténose intrastent clinique de stent actif concernant des lésions de plus de 10 mm de longueur (c'est-à-dire réapparition des symptômes ischémiques conduisant à une nouvelle revascularisation de l'artère).

Sont exclus les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%, une intolérance au traitement anti-agrégant plaquettaire, à l'héparine, au métal composant la plate-forme du stent ou au produit de contraste angiographique et les femmes enceintes.

-Sont également exclues les lésions avec des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon ou athérectomie rotationnelle.

-En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses coronaires à libération de principe actif.

05 ELEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1 SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

Sont prises en charge les références proposées par le demandeur (page 4).

05.2 MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient sauf en cas de dissection occlusive aiguë (3 unités par patient peuvent être prises en charge au maximum). Dans les lésions pluritronculaires, la prise en charge est au maximum de 3 stents par patient. La durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire après pose d'un stent actif est comprise entre 6 et 12 mois²⁴.

-Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire entre 6 et 12 mois (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales ;

-Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée) ;

-Concertation pluridisciplinaire incluant l'anesthésiste, le chirurgien et le cardiologue pour valider toutes décisions d'arrêt ou de maintien des agents antiagrégants plaquettaires notamment en cas d'intervention chirurgicale (le risque thrombotique est majeur par effet rebond en cas d'arrêt du traitement). L'arrêt temporaire des antiagrégants plaquettaires expose à un risque accru d'évènement vasculaire et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1 COMPAREUR(S) RETENU(S)

Au vu des données fournies pour le renouvellement, la Commission maintient les comparateurs qu'elle avait définis dans ses avis de décembre 2012 et 2013.

Dans les lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose, le comparateur retenu est les stents de la gamme TAXUS (stents avec polymère non érodable à élution de paclitaxel). La Commission n'a pas retenu les stents nus, comme comparateur.

Dans le cas particulier de certaines lésions *de novo* pluritronculaires des artères coronaires natives à haut risque de resténose ou dans le cas de la sténose du tronc commun gauche non protégé, le comparateur retenu est le pontage aorto-coronaire à risque chirurgical élevé (en cas de contre-indication au pontage, le comparateur est l'absence d'alternatives).

Dans l'occlusion chronique coronaire totale et dans la resténose intrastent de stent nu, le comparateur retenu est les autres stents actifs déjà pris en charge.

Dans la resténose intrastent de stent actif, le comparateur retenu est l'angioplastie par ballon seul.

06.2 NIVEAU(X) D'ASR

Les comparaisons disponibles vs TAXUS montrent un bénéfice clinique fonctionnel des stents de la gamme XIENCE en terme de revascularisation de la lésion cible ainsi qu'une réduction du risque de survenue d'infarctus du myocarde et de thromboses de stent certaines et probables

²⁴ ANSM/HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012 <http://www.esculape.com/medicament/Antiplaquettaires-ANSM2012.pdf> [consulté le 02-10-2012]

Dans les lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques), la Commission s'est prononcée pour une amélioration du Service Rendu mineure (ASR IV) par rapport aux stents de la gamme TAXUS.

Après concertation pluridisciplinaire impliquant une équipe médico-chirurgicale :

-Dans certaines lésions pluritronculaires de novo des artères coronaires natives (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3mm ou chez les patients diabétiques), la Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu mineure par rapport au pontage aorto-coronaire chez les patients à risque chirurgical élevé (ASR de niveau IV). En cas de contre-indication au pontage, l'amélioration du Service Rendu est modérée (ASR de niveau III) par rapport à l'absence d'alternatives.

-Dans la sténose du tronc commun gauche non protégé, la Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu mineure par rapport au pontage aorto-coronaire chez les patients à risque chirurgical élevé (ASR de niveau IV). En cas de contre-indication au pontage, l'amélioration du Service Rendu est majeure (ASR de niveau II) par rapport à l'absence d'alternatives.

-Dans l'occlusion coronaire totale des artères coronaires natives (au-delà de 72 heures), la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR de niveau V) par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge.

-Dans la première resténose intra-stent clinique de stent nu, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR de niveau V) par rapport aux autres stents actifs déjà pris en charge.

-Dans la première resténose intra-stent clinique de stent actif (longueur>10 mm), la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR de niveau V) par rapport à l'angioplastie par ballon seul.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données cliniques fournies conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations²⁵ avec communication annuelle des résultats

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans.

08 POPULATION CIBLE

Les données d'incidence disponibles sont suffisamment documentées pour les syndromes coronaires aigus au travers de registres de bonne qualité (incidence estimée entre 80 et 100 000 nouveaux cas par an). Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer la population des patients pouvant bénéficier de l'implantation d'un stent à

²⁵ HAS. Guide pour le dossier de demande d'inscription, de modification des conditions d'inscription et de renouvellement d'inscription d'un produit inscrit sous nom de marque sur la liste prévue à l'article L. 165-1 à déposer auprès de la CNEDiMTS. 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/msword/2012-01/guide_fabricant_maj_20_12_2011vd_valide_cnedimtsl.doc [consulté le 05-06-2013]

libération de principe actif dans les atteintes lésionnelles ou cliniques définies par les indications pour le renouvellement de la prise en charge. Environ 55 % des patients insuffisants coronaires ayant recours à une angioplastie seraient concernés¹. Compte tenu du nombre d'angioplastie en France de l'ordre de 135 000 cas en 2013, de l'ordre de 75 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif.

La population cible susceptible de recevoir un stent de la gamme XIENCE dans les lésions à haut risque de restenose et dans les cas particuliers d'insuffisance coronaire, est estimée à 75 000 patients par an.

ANNEXE

DESCRIPTION des 29 essais de comparaison directe inclus avec un stent XIENCE V ou XIENCE PRIME	Nombre de patients	Suivi (mois)
RESET, 2012 XIENCE V vs CYPHER SELECT PLUS Non infériorité, tout venant	3 197	24
EXCELLENT, 2011 XIENCE V/PROMUS vs CYPHER SELECT Non infériorité, hors STEMI	1 443	12
LONG DES III, 2011 XIENCE V/PROMUS vs CYPHER SELECT Supériorité, lésions de plus de 25 mm	450	12
ESSENCE DIABETES, 2011 XIENCE V vs CYPHER SELECT Non infériorité, diabétiques	300	12
ISAR TEST IV, 2009/2011/2012 XIENCE V vs CYPHER vs NOBORI/BIOMATRIX Non infériorité, tout venant	263	48
SORT OUT IV, 2012 XIENCE V/PROMUS vs CYPHER SELECT Non infériorité, tout venant	2 774	36
Pan et al., 2012 XIENCE V vs CYPHER Supériorité, lésions de bifurcation	293	36
Sakakihara et al., 2012 XIENCE V vs CYPHER Angor stable, sous hémodialyse chronique	100	12
SEA-SIDE, 2011/2012 XIENCE V vs CYPHER Supériorité, lésions de bifurcation	150	36
XAMI, 2012 XIENCE V vs CYPHER SELECT Non-infériorité, STEMI	625	12
COMPARE, 2010/2011 XIENCE V vs TAXUS liberté Supériorité, tout venant	1 800	36
SPIRIT II, 2007/2011/2013 XIENCE V vs TAXUS Non infériorité, hors SCA	300	60
SPIRIT III, 2008/2011 XIENCE V vs TAXUS Non infériorité, hors SCA	1 001	60
SPIRIT IV, 2010/2011 XIENCE V vs TAXUS Non infériorité, hors SCA	3 717	36
SPIRIT V diabétiques, 2012 XIENCE V vs TAXUS Supériorité, hors SCA	324	12
TWENTE, 2012/2013 ENDEAVOR RESOLUTE vs XIENCE V Non infériorité, hors STEMI	1 391	24
RESOLUTE all comers, 2010/2011/2012 ENDEAVOR RESOLUTE vs XIENCE V Non infériorité, tout venant	2 292	36
ISAR Left Main II, 2012 ENDEAVOR RESOLUTE vs XIENCE V Non infériorité, lésions sur le tronc commun gauche hors STEMI	650	12
COMPARE II, 2013 NOBORI vs XIENCE PRIME Non infériorité, tout venant	2 707	12
NEXT, 2013 NOBORI vs XIENCE/PROMUS Supériorité, tout venant	3 235	12

DESCRIPTION des 29 essais de comparaison directe inclus avec un stent XIENCE V ou XIENCE PRIME	Nombre de patients	Suivi (mois)
Separham <i>et al.</i> , 2011 XIENCE vs BIOMATRIX Supériorité, tout venant	200	12
TARGET I, 2012 XIENCE V vs NOBORI Non publié, hors SCA	460	12
De la Torre Hernandez <i>et al.</i> , 2013 XIENCE PRIME vs PROMUS ELEMENT Supériorité, tout venant	300	21
PLATINIUM, 2011 XIENCE V vs PROMUS ELEMENT Supériorité, lésions simples hors SCA	1 530	36
PRODIGY, 2013 XIENCE V vs TAXUS vs ENDEAVOR vs nus Supériorité, tout venant	1 970	24
XIMA, 2012 XIENCE V vs nus Supériorité, hors STEMI chez les plus de 80 ans	800	12
BASKET PROVE, 2010 XIENCE V vs CYPHER vs nus Supériorité, lésions sur vaisseaux ≥ 3 mm	2 314	24
EXAMINATION, 2012 XIENCE V vs nus Supériorité, uniquement STEMI	1 498	24
BIOFLOW II, 2013 ORSIRO vs XIENCE PRIME Non infériorité, lésions simples	452	9

SCA : syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST (STEMI) et sans sus décalage du segment ST (non STEMI)

RESULTATS DE LA META-ANALYSE de Bangalore et al. concernant un XIENCE V OU XIENCE PRIME

Effectif	Nouvelle revascularisation cible		Décès		Infarctus myocarde	Thromboses des stents selon l'Academic Research Consortium ARC ²⁶		
	Vaisseau	Lésion	Toutes causes	Causes cardiaques		Certaines ou probables	Certaines	
Risque	106 427 patients 258 244 patients années	vs CYPHER : 0,89 [0,78-1,01] vs TAXUS : 0,64 [0,56-0,74] vs nus : 0,40 [0,34-0,45]	vs CYPHER : 0,89 [0,72-1,10] vs TAXUS : 0,60 [0,49-0,74] vs nus : 0,30 [0,24-0,38]	vs CYPHER : 0,84 [0,68-1,02] vs TAXUS : 0,81 [0,66-1,00] vs nus : 0,72 [0,58-0,90]	Non évalué	vs CYPHER : 0,79 [0,68-0,91] vs TAXUS : 0,67 [0,57-0,77] vs nus : 0,65 [0,55-0,75]	vs CYPHER : 0,52 [0,36-0,67] vs TAXUS : 0,42 [0,30-0,55] vs nus : 0,51 [0,35-0,64]	vs CYPHER : 0,34 [0,22-0,55] vs TAXUS : 0,30 [0,18-0,45] vs nus : 0,35 [0,21-0,53]
126 essais randomisés dont 29 essais de comparaison directe avec XIENCE	≥ 1 an: vs CYPHER : 0,69 [0,49-0,94] vs TAXUS : 0,70 [0,50-0,94]						≥ 1 an: vs CYPHER : 0,15 [0,06-0,49] vs TAXUS : 0,28 [0,11-0,78] vs nus : 0,56 [0,23-1,59]	
Suivi (ans) : de 0,5 à 5 Moyenne : 2,3 ans	vs nus : 0,58 [0,40-0,83]							
Taux médian pour 100 patients années	3,21% [2,73-3,68] ≥ 1 an: 0,92 % [0,63-1,28]	2,28 % [1,80-2,89]	1,52% [1,20-1,91] ≥ 1 an: 0,48% [0,35-0,68]		1,22% [0,96-1,55] ≥ 1 an: 0,21 % [0,12-0,36]	0,27% (0,17-0,41)	0,13% [0,07-0,24] ≥ 1 an: 0,01 % [0,0-0,04]	

²⁶ Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG *et al.* Clinical end points in coronary stent trials : a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115(17):2344-51.

Academic Research Consortium : Définition Academic Research Consortium - 3 types de thromboses : 1) thromboses certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; 2) - thromboses probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ; 3) thromboses possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.